

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.  
Vol. 20, 1982, pp. 851–859

## Ergebnisse aus Ringversuchen für Harnsteinanalysen

Von G. Röhle,

*Institut für Klinische Biochemie der Universität Bonn*

U. Voigt,

*Institut für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Bonn*

A. Hesse,

*Harnsteinforschungsstelle der Urologischen Universitätsklinik Bonn und*

H. Breuer †<sup>1)</sup>

*Institut für Klinische Biochemie der Universität Bonn*

(Eingegangen am 14. Juli/26. August 1982)

**Zusammenfassung:** Im Rahmen der Externen Qualitätskontrolle der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie wurden in den Jahren 1980 und 1981 vier Ringversuche für Harnsteinanalysen durchgeführt. In diesen Ringversuchen erhielten die teilnehmenden Laboratorien insgesamt 16 Proben (acht Reinsubstanzen und acht Gemische mit zwei Komponenten), die qualitativ und quantitativ zu analysieren waren. Als qualitative Analysenergebnisse konnten vereinfachte Beschreibungen der vorliegenden Analyte – z.B. unter Vernachlässigung der Zahl von Kristallwassermolekülen – angegeben werden oder, soweit es die angewendete Analytik zuließ, die exakte chemische Zusammensetzung der Substanzen. Von 1283 durchgeführten Analysen erreichten 818 (64%) das vereinfachte Analysenziel. Die häufigsten Fehler chemischer Analysen waren falsch negative und falsch positive Ergebnisse für Calciumoxalat sowie falsch negative Ergebnisse von Calciumphosphat. Auch den Anwendern der Infrarotspektroskopie unterliefen bei diesen Bestandteilen die meisten Fehlanalysen. Die zuverlässigsten Ergebnisse wurden mit der Röntgendiffraktion ermittelt; 86% der Analysen erreichten fehlerfrei das differenzierte Analysenziel. Die insgesamt nahezu fehlerfreien Resultate einiger Teilnehmer, die mit chemischer Analyse arbeiteten, lassen jedoch den Schluß zu, daß neben dem angewendeten Analysenprinzip die Qualifikation des Analytikers von entscheidender Bedeutung für die Zuverlässigkeit der Ergebnisse ist.

### *Results of quality control surveys for urinary calculus analyses*

**Summary:** In 1980 and 1981, four quality control surveys for urinary calculus analyses were carried out, within the framework of external quality controls of the Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie. During these quality control surveys the participating laboratories received a total of 16 samples (eight pure substances and eight mixtures of two components), to be analyzed qualitatively and quantitatively. For the qualitative analyses, a laboratory could provide simplified descriptions of the analytes – for example, without stating the number of molecules of the water of crystallization; or, to the extent permitted by the mode of analysis, the exact chemical composition could be presented. Of 1283 analyses, 818 (64%) attained the goals of the simplified analysis. The most frequent errors in chemical analyses were false negative and false positive results for calcium oxalate, and false negative results for calcium phosphate. Laboratories using analysis by infrared spectroscopy also submitted the biggest proportion of incorrect analyses for these components. The most reliable results were produced by X-ray-diffraction: 86% of the results in this category represented correct differentiated analyses. The generally accurate results achieved by some participants using chemical analysis suggest, however, that – in addition to the principle of analysis used – the qualification of the operator is an important determinant in the reliability of the results.

<sup>1)</sup> Prof. Dr. H. Breuer, Mitherausgeber unserer Zeitschrift, verstarb am 20. August 1982.

## Einführung

In den meisten Ländern, in denen moderne klinische Chemie betrieben wird, sind Ringversuche als Maßnahme zur externen Qualitätssicherung der Zuverlässigkeit von Analyseergebnissen seit längerem eingeführt. Hauptsächlich sind quantitative klinisch-chemische Bestimmungen der Bestandteile von Körperflüssigkeiten Gegenstand dieser Ringversuche, seltener qualitative Analysen. Über Ringversuche für Harnsteinanalysen liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor (1, 2), obwohl die Diagnostik der Urolithiasis für die Patientenversorgung eine sehr große Bedeutung hat. Nach jüngeren epidemiologischen Untersuchungen haben z. B. in der Bundesrepublik Deutschland 50 von 1000 Personen Harnsteinleiden, deren Behandlung entscheidend von den Ergebnissen der Analysen der Biomineralisate abhängt (3).

Der Grund für die bisherige Vernachlässigung der Qualitätssicherung von Harnsteinanalysen liegt unter anderem sicherlich in der komplexen Struktur des in der Harnsteinanalytik anfallenden Datenmaterials, das mit den üblichen Auswertungsprogrammen für quantitative Analyseergebnisse nicht zu bewältigen ist. Bei der Auswertung von Ringversuchen für Harnsteinanalysen ist neben der Ja-Nein-Entscheidung, ob ein Probenbestandteil richtig identifiziert wurde, die große Zahl der Möglichkeiten von Falschanalysen (Identifizierung von Substanzen, die in einer Probe tatsächlich nicht vorliegen) in Rechnung zu stellen. Es ist zu berücksichtigen, daß die Anwendung verschiedener Analysetechniken zu Ergebnissen führen kann, die untereinander nur schwer zu vergleichen sind. So ermöglicht die chemische Analyse nur den Nachweis einzelner Ionen, und die Identifizierung der ursprünglichen Probenzusammensetzung erfolgt durch Rückschluß. Andererseits werden durch physikalische Analysetechniken wie Infrarotspektroskopie und Röntgendiffraktion die Analysesubstanzen nicht verändert und man erhält differenziertere Informationen über ihre Zusammensetzung, z. B. den Kristallwassergehalt der Moleküle. Soweit die Analysenproben aus Substanzgemischen bestehen, muß in der Auswertung die Unterscheidung von Haupt- und Nebenbestandteilen dokumentiert werden. Es ist weiterhin festzuhalten, wieviele Ergebnisse richtig, falsch oder in welchem Maß partiell richtig sind. Schließlich müssen quantitative Ergebnisse — soweit sie vorliegen — dargestellt werden.

Nachdem ein Auswertungsprogramm entwickelt worden war, das diese vielfältigen Zusammenhänge weitgehend berücksichtigt, wurden in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie 1980 und 1981 jeweils zwei Ringversuche für Harnsteinanalysen durchgeführt, an denen sich Laboratorien aus der Bundesrepublik Deutschland und aus anderen europäischen Ländern beteiligten.

## Material und Methoden

### Proben

In den Ringversuchen der Jahre 1980 und 1981 wurden 16 verschiedene Proben eingesetzt, deren Bestandteile in der Tabelle 1 aufgeführt sind. Jeweils zwei Proben jedes Ringversuchs waren Reinsubstanzen, zwei weitere hatten zwei Bestandteile. Bei den Proben 3A, 4B und 4C handelte es sich um homogenisierte Harnsteine von Patienten. Die Probe 2B (Monoammoniumurat) stellte Prof. Klee, Karlsruhe, zur Verfügung. Alle übrigen Proben wurden aus Reinsubstanzen hergestellt, die im Handel erhältlich sind: Apatit (Fluka A.G.), Brushit (Merck, Nr. 2146), Cystin (Merck, Nr. 2837), Harnsäure (Fluka A.G.), Struvit (Riedel de Haën), Whewellit (Roth, Karlsruhe).

### Ringversuche

Es wurden vier Ringversuche zu folgenden Terminen durchgeführt: April 1980, November 1980, März 1981 und Oktober 1981. Bei jedem Ringversuch erhielt jedes teilnehmende Laboratorium vier verschiedene Proben, die innerhalb einer Woche zu analysieren waren. Mit den Proben erhielten die Teilnehmer eine Liste der potentiellen Probenbestandteile, in der einerseits die genauen Bezeichnungen der Substanzen und andererseits — wegen der eingeschränkten Leistungsfähigkeit einiger Analysetechniken — vereinfachte Analysenziele angegeben waren (Tab. 2). In dieser Liste wurden auch die in der Harnsteinanalytik vorkommenden Artefakte Cholesterin, Calcit, Gips und Quarz berücksichtigt.

Als Analyseergebnisse konnten die gefundenen Einzelbestandteile (Ionen) angegeben werden; es sollten jedoch immer Rückschlüsse auf die in den Proben enthaltenen Substanzen gezogen werden; möglichst war die genaue Bezeichnung anzugeben, andernfalls das vereinfachte Analysenziel. Vereinbarungs-gemäß bestanden die Proben aus höchstens zwei Substanzen. Soweit mit der qualitativen Analyse in einer Probe zwei Substanzen gefunden wurden, war zusätzlich nach deren Massenverhältnissen gefragt; zumindest aber war zwischen Haupt- und Nebenbestandteil zu unterscheiden.

### Analysenziele

Die qualitativen und quantitativen Analysenziele der Proben 3A, 4B und 4C wurden vor den Ringversuchen auf der Basis von Analyseergebnissen festgelegt, die von Referenzlaboratorien ermittelt worden waren. Bei allen anderen Proben waren die Analysenziele durch die verwendeten Reinsubstanzen bzw. deren Mischungsverhältnisse vorgegeben.

### Auswertung der Ergebnisse

Ergebnisse von Teilnehmern, die lediglich die gefundenen Einzelbestandteile (Ionen) angegeben hatten, wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

Ebenso entfiel hier die Bewertung der Unterscheidung zwischen Haupt- und Nebenbestandteilen bei Substanzgemischen.

### Definitionen

**Optimales qualitatives Analysenziel:** Identifizierung der in einer Probe vorliegenden Substanzen.

**Optimales quantitatives Analysenziel:** Ermittlung der richtigen Massenverhältniszahlen  $\pm 0,2$  bei optimalem qualitativen Ergebnis für Proben mit zwei Bestandteilen.

**Vereinfachtes qualitatives Analysenziel** (Tab. 2): Ange-näherte Identifizierung der in einer Probe vorliegenden Substanzen, soweit es mit den heute in der Routineanalytik gebräuchlichen chemischen Nachweismethoden möglich ist.

**Vereinfachtes quantitatives Analysenziel:** Ermittlung der richtigen Massenverhältniszahlen  $\pm 0,2$  bei erreichtem vereinfachten Analysenziel für Proben mit zwei Bestandteilen.

Tab. 1. Ergebnisse aus vier Ringversuchen für Harnsteinanalysen, aufgeschlüsselt nach Analysenprinzipien (A = alle Ergebnisse, C = chemische Analyse, I = Infrarotspektroskopie, R = Röntgendiffraktion).

Probe (optimales Analysenziel)	Massen- Anteil	Vereinfachtes Analysenziel	Anzahl der Ergebnisse	Fehlanalysen*				Falschanalysen				Nur vereinfachtes Analysenziel- ohne Falschanalyse erreicht				Optimales Analysenziel erreicht																
				A	C	I	R	A	C	I	R	A	C	I	R	A	C	I	R													
1A Cystin			107	90	8	8	5	3	3	3	31	33	—	—	—	—	74	59	8	5												
1B Whewellit		Ca-oxalat	98	81	8	8	5	5	5	5	13	15	1	—	—	—	8	1	2	5												
2A Brushit		Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	100	75	10	10	10	11	11	—	36	35	—	—	—	—	20	—	10	10												
2B NH <sub>4</sub> -urat			106	81	10	10	10	18	15	1	42	36	3	1	—	—	68	48	8	9												
3C Uricit		Harnsäure	59	37	11	7	7	5	5	—	9	9	—	—	—	—	19	1	10	7												
3D Apatit		Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	57	35	11	7	7	8	6	1	18	14	3	—	—	—	17	2	8	7												
4A Struvit		MgNH <sub>4</sub> PO <sub>4</sub>	59	29	14	7	7	3	2	—	15	11	—	—	—	—	23	3	13	6												
4D Whewellit		Ca-oxalat	60	30	14	7	7	1	1	—	7	5	—	—	—	—	23	2	13	7												
1C Uricit	0,80	Harnsäure	105	88	8	8	5	8	6	1	11	8	2	—	—	16	15	—	—	2	5	—	2	3								
Whewellit	0,20	Ca-oxalat						46	37	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—							
1D Apatit	0,80	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	97	80	8	8	5	27	24	4	—	15	14	—	—	7	7	—	—	—	5	—	2	3	4	—	2	2				
Struvit	0,20	MgNH <sub>4</sub> PO <sub>4</sub>						23	17	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
2C Whewellit	0,80	Ca-oxalat	99	74	10	10	10	7	5	—	—	20	15	2	1	49	49	—	—	17	17	—	—	14	1	6	7	9	1	3	5	
Apatit	0,20	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>						29	21	2	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2D Apatit	0,50	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	101	76	10	10	10	40	33	2	2	30	23	2	2	42	39	—	1	13	12	—	—	14	—	7	7	6	—	—	6	
Struvit	0,50	MgNH <sub>4</sub> PO <sub>4</sub>						9	7	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3A Struvit	0,50	MgNH <sub>4</sub> PO <sub>4</sub>	57	35	11	7	7	3	2	—	—	9	8	—	—	19	17	—	1	3	3	—	—	17	2	8	6	8	1	3	4	
Dahllit	0,50	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>						16	13	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3B Whewellit	0,60	Ca-oxalat	59	37	11	7	7	5	3	1	—	2	—	—	31	29	—	—	10	10	—	—	19	2	10	7	11	1	5	5		
Uricit	0,40	Harnsäure						3	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4B Uricit	0,95	Harnsäure	60	30	14	7	7	3	3	—	—	7	4	—	1	8	7	—	—	2	1	—	—	5	1	2	2	3	—	1	2	
Whewellit	0,05	Ca-oxalat						46	21	12	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4C Weddellit	0,70	Ca-oxalat	59	29	14	7	7	2	1	1	—	4	3	1	—	33	24	9	—	—	—	—	10	—	3	7	7	—	1	5		
4C Whewellit	0,30	Ca-oxalat																														
(Proben mit einem Bestandteil, mit 4C)				(705)(487)	(100)	(65)	(56)	(49)	(3)	(1)	(179)	(157)	(8)	(1)																		
(Proben mit zwei Bestandteilen, ohne 4C)				(578)(420)	(72)	(51)	(265)	(195)	(33)	(12)	(94)	(72)	(6)	(4)																		
Gesamt				1283	907	172	116	321	244	36	13	273	229	14	5	475	429	16	3	68	65	—	—	343	122	112	100	53	3	17	32	
Ziel insgesamt erreicht (unter Berücksichtigung der besonderen Problematik der Probe 4C)																																

**Fehlanalyse:** Ein in der Probe vorliegender Bestandteil wurde – auch bei Zugrundelegung des vereinfachten Analysenziels – nicht identifiziert.

**Falschanalyse:** Es wurde eine Substanz gefunden, die nicht in der Probe vorlag.

#### Korrekturen

Gegenüber den Erstausswertungen, welche die Ringversuchsteilnehmer erhielten, wurden nach kritischer Überprüfung einige Korrekturen vorgenommen. U.a. war es notwendig,

die Ergebnisse „Dahlit“ und „Whitlockit“ für den Bestandteil Apatit der Probe 1D sowie die Ergebnisse „Whitlockit“ und „Apatit“ für den Bestandteil Dahlit der Probe 3A als richtig zu bewerten, da eine absolut sichere Festlegung des Analysenziels in diesen Fällen nicht möglich war.

#### Tabellen

In den Tabellen 1, 3 und 4 wurde auf eine konsequente Nomenklatur für die vereinfachten Analysenziele bzw. falsch gefundenen Bestandteile zugunsten kurzer Bezeichnungen und damit besserer Übersichtlichkeit verzichtet.

Tab. 2. Potentielle Bestandteile der Ringversuchsproben. Das „vereinfachte Analysenziel“ berücksichtigt die eingeschränkten Differenzierungsmöglichkeiten einiger Analysenmethoden.

Mineralogischer Name	Substanz	Vereinfachtes Analysenziel
Uricit	Harnsäure	Harnsäure
–	Harnsäure-Dihydrat	Harnsäure
–	Mono-Ammoniumurat	
–	Mono-Natriumurat-Monohydrat	
Whewellit	Calciumoxalat-Monohydrat	Calciumoxalat
Weddellit	Calciumoxalat-Dihydrat	Calciumoxalat
Whitlockit	Tricalciumphosphat	Calciumphosphat
Apatit	Calciumphosphat $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH}, \text{Cl}, \text{F})]$	Calciumphosphat
Brushit	Calciumhydrogenphosphat	Calciumphosphat
Dahlit	„Carbonatapatit“	Carbonathaltiges Calciumphosphat
Newberyit	Magnesiumhydrogenphosphat	
Struvit	Magnesium-Ammoniumphosphat-Hexahydrat	Magnesiumammoniumphosphat
–	Magnesium-Ammoniumphosphat-Monohydrat	Magnesiumammoniumphosphat
–	Eiweiß	
–	Xanthin	
–	Cystin	
–	Cholesterin	
Calcit	Calciumcarbonat	
Gips	Calciumsulfat-Dihydrat	
Quarz	Siliciumdioxid	

#### Ergebnisse und Diskussion

Die Anzahl der Teilnehmer an den vier Ringversuchen und der Anteil derjenigen, die bestimmte Analysenprinzipien angewendet haben, gibt die Tabelle 3 wieder. Die Zahlen unter „Andere Methode“ repräsentieren in erster Linie Teilnehmer, die versäumt haben, Angaben über das angewendete Analysenprinzip zu machen. Insgesamt wurden 1283 Analysen durchgeführt. Deren Ergebnisse sind für alle untersuchten Proben in der Tabelle 1 zahlenmäßig zusammengefaßt. Insgesamt wurde in 321 Fällen (17%) ein Probenbestandteil nicht gefunden und das vereinfachte Analysenziel somit nicht erreicht. Die Häufigkeit von Fehlanalysen hing wesentlich von der Probensubstanz ab (Tab. 4).

Von großem Einfluß war auch, ob die Proben aus einer oder aus zwei Substanzen bestanden; weiterhin spielten bei Proben mit zwei Substanzen deren Mischungsverhältnisse eine entscheidende Rolle.

Vergleichsweise niedrig ist der Anteil von Fehlanalysen für Cystin (3%) und Harnsäure (7%). Besondere Schwierigkeiten bereiteten vielen Analytikern die Identifizierung von Calciumphosphat, das bei 511 Analysen von Proben, die diese Substanz enthielten, 131 mal (26%) nicht gefunden wurde. Hoch war der Anteil von Fehlanalysen für Ammoniumurat (17%), das in erster Linie fälschlich als Harnsäure identifiziert wurde. Sehr groß war auch die relative Häufigkeit

Tab. 3. Zahl der Teilnehmer an den Ringversuchen für Harnsteinanalysen von 1980 bis 1981, aufgeschlüsselt nach angewendeten Analysenprinzipien.

Ringversuch	Teilnehmerzahl	Chemische Analyse	Infrarotspektroskopie	Röntgendiffraktion	Polarisationsmikroskopie	Andere Methode
April 1980	114	96	8	5	2	3
November 1980	115	88	10	10	1	4
März 1981	61	39	11	7	1	3
Oktober 1981	65	32	14	8	1	10

Tab. 4. Anteil der Fehlanalysen für die Bestandteile von 16 Ringversuchsproben gegenüber der sich aus der Zahl der Analysen ergebenden Möglichkeiten zur Fehlanalyse (A = alle Ergebnisse, C = chemische Analyse, I = Infrarotspektroskopie, R = Röntgendiffraktion).

Probenbestandteil (vereinfachtes Analysenziel)	Möglichkeiten				Fehlanalysen absolut				relativ (%)			
	A	C	I	R	A	C	I	R	A	C	I	R
Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	511	375	60	49	131	108	12	5	26	29	20	10
Ca-oxalat	540	369	79	48	112	73	20	5	21	20	25	10
MgNH <sub>4</sub> PO <sub>4</sub>	314	220	43	29	38	28	2	2	12	13	5	7
Harnsäure	283	192	43	26	19	17	1	—	7	9	0	0
NH <sub>4</sub> -urat	106	81	10	10	18	15	1	1	17	19	10	10
Cystin	107	90	8	5	3	3	—	—	3	3	0	0

von Fehlanalysen für Calciumoxalat (21%); diese traten jedoch fast ausschließlich bei den Proben 1C und 4B auf, deren Gehalt an Calciumphosphat sehr gering war. Für die Proben 1B und 4D — jeweils reines Calciumoxalat — waren nur wenige Fehlanalysen zu registrieren.

Generell war die Häufigkeit von Fehlanalysen bei Substanzgemischen deutlich erhöht. Bei 705 Analysen von Reinsubstanzen (einschließlich Probe 4C) unterliefen 56 (8%) Fehlanalysen, während 578 Untersuchungen von Proben mit zwei Bestandteilen (zweimal 578 Möglichkeiten) zu 265 (23%) Fehlanalysen führten.

Falschanalysen — die Identifizierung von Bestandteilen, welche in der jeweiligen Probe nicht vorlagen — waren etwa ebenso häufig festzustellen wie Fehlanalysen (Tab. 1). Die Zahl der Falschanalysen wäre wahrscheinlich größer, wenn die Möglichkeit hierzu durch die Versuchsanordnung nicht begrenzt worden wäre, indem für jede Probe nur bis zu zwei gefundene Bestandteile angegeben werden konnten. Für diese Annahme spricht, daß 705 Analysen von Proben mit einem Bestandteil zu 171 (24%) Falschanalysen, 578 Untersuchungen von Substanzgemischen indessen nur zu 94 (16%) Falschanalysen führten, obwohl gerade bei den schwieriger zu analysierenden Gemischen eine höhere Fehlerwahrscheinlichkeit unterstellt werden darf.

Das häufigste Ergebnis von Falschanalysen war Calciumoxalat (Tab. 5). Diese Substanz wurde mit der chemischen Analyse in allen Proben, in denen sie tatsächlich nicht enthalten war, gefunden; und zwar in 16% der möglichen Fälle. Der Teil falsch positiver Bestimmungen war besonders hoch, wenn es sich bei einem Probenbestandteil um eine Calciumverbindung handelte. Die starke Tendenz zur Falschanalyse von Calciumoxalat mit chemischen Methoden ist wahrscheinlich auch der Grund dafür, daß es neun von 30 Analytikern mit chemischen Methoden paradoxerweise gelang, den geringen Gehalt der Probe 4B nachzuweisen, während dies den Teilnehmern, denen die Infrarotspektroskopie oder die Röntgendiffraktion zur Verfügung stand, nur vereinzelt möglich war.

Auffallend groß ist auch die Zahl der Falschanalysen von Harnsäure bei der Probe 1A (Cystin), vor allem aber bei der Probe 2B (Ammoniumurat), im letzteren Fall bedingt durch Fehlanalysen von Ammonium. Allgemein ist zu beobachten, daß die Ergebnisse der meisten Falschanalysen teilweise mit den in den Proben enthaltenen Einzelbestandteilen (Ionen) korrelieren. Wahrscheinlich führte in den Proben vorliegende(s)

- Calcium zu den Falschanalysen Calciumphosphat, Calciumcarbonat oder Calciumsulfat,
- Phosphat zu den Falschanalysen Calciumphosphat, Magnesiumammoniumphosphat oder Magnesiumhydrogenphosphat,
- Ammonium zu den Falschanalysen Magnesiumammoniumphosphat oder Ammoniumurat,
- Harnsäure zu der Falschanalyse Ammoniumurat.

Fälschlich identifiziertes Carbonat dürfte die häufigen Falschanalysen von Carbonatapatit und Calciumcarbonat mitverursacht haben. Andererseits sind wahrscheinlich solche Fälle, in denen entgegen der gegebenen Probenzusammensetzung Xanthin oder Cystin identifiziert wurden, zufälligen Fehlern der Analytiker zuzuschreiben.

Der großen Zahl der festgestellten Fehl- und Falschanalysen entspricht, daß nur 64% der insgesamt durchgeführten Analysen das vereinfachte qualitative Analysenziel erreichten, ohne daß zugleich eine Falschanalyse unterlief. Mit der chemischen Analyse gelang dies nur in 551 (61%) von 907 Fällen.

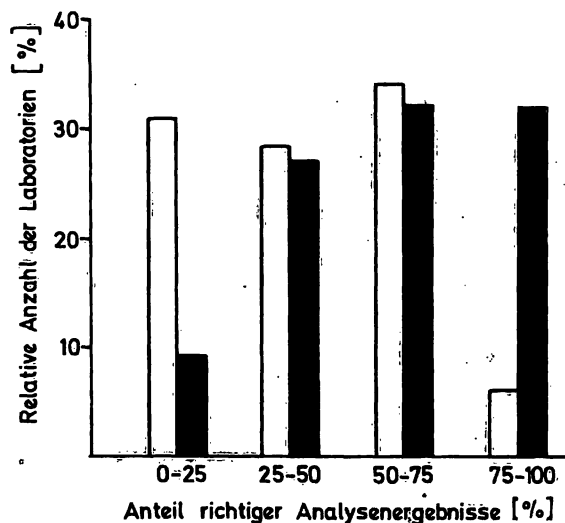
Einerseits dürften hierfür Schwächen der Methodik verantwortlich sein: z.B. kann aus der besonders häufig unterlaufenen Falschanalyse von Calciumoxalat geschlossen werden, daß bei Anwendung der üblichen Analysemethoden die Gefahr von Fehlinterpretationen zu groß ist. Andererseits sind solche Nachteile für den engagierten und erfahrenen Analytiker anscheinend überwindbar. Ein Hinweis darauf ergibt sich aus dem Verhältnis der Zahl der Analysen, mit denen das vereinfachte Analysenziel erreicht wurde, und der Zahl der von einem

Tab. 5. Zahl der Falschanalysen bei gegebenem Probenmaterial gegenüber der Zahl der Möglichkeiten falsch zu analysieren (C = chemische Analyse, I = Infrarotspektroskopie, R = Röntgendiffraktion, A = alle Ergebnisse).

Falsch gefundener Bestandteil	Möglichkeiten				Falschanalysen				Probe
	A	C	I	R	A	C	I	R	
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	107	90	8	5	3	3			1A (Cystin)
	98	81	8	5	1	1			1B (Whewellit)
	105	88	8	5	2	1	1		1C (Uricit/Whewellit 80/20)
	59	29	14	7	7	5			4A (Struvit)
	60	30	14	7	1	1			4B (Uricit/Whewellit 95/5)
	59	29	14	7	1		1		4C (Weddellit/Whewellit 70/30)
	284	185	46	31	—				Andere ohne $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
	772	532	112	67	15 (2%)	11 (2%)	2 (2%)	0	
Carbonatapatit	98	81	8	5	1		1		1B (Whewellit)
	100	75	10	10	4	3			2A (Brushit)
	99	74	10	10	14	10		1	2C (Whewellit/Apatit 80/20)
	101	76	10	10	12	8	1	2	2D (Apatit/Struvit 50/50)
	57	35	11	7	6	3	2		3D (Apatit)
	60	30	14	7	3	2			4D (Whewellit)
	711	501	98	60	—				Andere ohne Carbonatapatit
	1226	872	161	109	40 (3%)	26 (3%)	6 (4%)	3 (3%)	
$\text{CaCO}_3$	98	81	8	5	1				1B (Whewellit)
	97	80	8	5	1	1			1D (Apatit/Struvit 80/20)
	101	76	10	10	1	1			2D (Apatit/Struvit 50/50)
	57	35	11	7	1				3A (Struvit/Dahllit 50/50)
	59	37	11	7	1	1			3C (Uricit)
	60	30	14	7	1				4B (Uricit/Whewellit 95/5)
	60	30	14	7	3	2			4D (Whewellit)
	751	538	96	68					Andere ohne $\text{CaCO}_3$
	1283	907	172	116	9	5	0	0	
$\text{CaSO}_4$	98	81	8	5	1	1			1B (Whewellit)
	105	88	8	5	1	1			1C (Uricit/Whewellit 80/20)
	1080	738	156	106	—				Andere ohne $\text{CaSO}_4$
	1283	907	172	116	2	2	0	0	
$\text{MgNH}_4\text{PO}_4$	98	81	8	5	2	2			1B (Whewellit)
	100	75	10	10	4	4			2A (Brushit)
	106	81	10	10	2	2			2B ( $\text{NH}_4$ -urat)
	99	74	10	10	3	2			2C (Whewellit/Apatit 80/20)
	57	35	11	7	1	1			3D (Apatit)
	59	29	14	7	3	3			4C (Weddellit/Whewellit 70/30)
	450	312	66	38	—				Andere ohne $\text{MgNH}_4\text{PO}_4$
	969	687	129	87	15 (2%)	14 (2%)	0	0	

Laboratorium insgesamt durchgeführten Analysen (Abb. 1). Wenn man unterstellt, daß der engagierte Analytiker der Qualitätskontrolle ein besonderes Interesse entgegenbringt, so wären hierdurch die deutlich besseren Ergebnisse aus denjenigen Laboratorien zu erklären, die an allen Ringversuchen teilnahmen: der Anteil von 75–100% richtiger qualitativer Ergebnisse war in dieser Gruppe fünfmal so hoch wie bei denjenigen, die nur an einem Ringversuch teilgenommen haben.

Abb. 1. Relative Anzahl von Laboratorien, deren mit chemischen Methoden durchgeführte qualitative Harnsteinanalysen in den angegebenen Prozentintervallen richtig waren (□: Teilnahme an nur einem Ringversuch, 32 Laboratorien; ■: Teilnahme an allen vier Ringversuchen, 22 Laboratorien).



Tab. 5 (Fortsetzung)

Falsch gefundener Bestandteil	Möglichkeiten				Falschanalysen				Probe
	A	C	I	R	A	C	I	R	
<b>MgHPO<sub>4</sub></b>	105	88	8	5	1		1		1C (Uricit/Whewellit 80/20)
	97	80	8	5	1	1			1D (Apatit/Struvit 80/20)
	99	74	10	10	1	1			2C (Whewellit/Apatit 80/20)
	101	76	10	10	1		1		2D (Apatit/Struvit 50/50)
	881	589	136	86	—				Andere ohne MgHPO <sub>4</sub>
	1283	907	172	116	4	2	2	0	
<b>Calciumoxalat</b>	107	90	8	5	9	8			1A (Cystin)
	97	80	8	5	11	10			1D (Apatit/Struvit 80/20)
	100	75	10	10	23	23			2A (Brushit)
	106	81	10	10	6	5	1		2B (NH <sub>4</sub> -urat)
	101	76	10	10	14	13			2D (Apatit/Struvit 50/50)
	57	35	11	7	8	8			3A (Struvit/Dahllit 50/50)
	59	37	11	7	2	2			3C (Uricit)
	57	35	11	7	11	10	1		3D (Apatit)
	59	29	14	7	7	6			4A (Struvit)
	—	—	—	—	—				Andere ohne Ca-oxalat
	743	538	93	68	91 (12%)	85 (16%)	2 (2%)	0	
<b>Harnsäure</b>	107	90	8	5	18	18			1A (Cystin)
	98	81	8	5	2	2			1B (Whewellit)
	100	75	10	10	2	2			2A (Brushit)
	106	81	10	10	28	24	2		2B (NH <sub>4</sub> -urat)
	99	74	10	10	1	1			2C (Whewellit/Apatit 80/20)
	60	30	14	7	1	1			4D (Whewellit)
	430	284	69	43	—				Andere ohne Harnsäure
	1000	715	129	90	52 (5%)	48 (7%)	2 (2%)	0	
<b>Ammoniumurat</b>	107	90	8	5	3	2			1A (Cystin)
	98	81	8	5	3	3			1B (Whewellit)
	105	88	8	5	2	2			1C (Uricit/Whewellit 80/20)
	97	80	8	5	2	2			1D (Apatit/Struvit 80/20)
	101	76	10	10	1				2D (Apatit/Struvit 50/50)
	59	37	11	7	2				3B (Whewellit/Uricit 60/40)
	59	37	11	7	4	4			3C (Uricit)
	59	29	14	7	1				4A (Struvit)
	60	30	14	7	2	2			4B (Uricit/Whewellit 95/5)
	432	278	70	48	—				Andere ohne NH <sub>4</sub> -urat
	1177	826	162	106	20 (2%)	15 (2%)	0	0	
<b>Natriumurat</b>	105	88	8	5	2	1			1C (Uricit/Whewellit 80/20)
	106	81	10	10	1			1	2B (NH <sub>4</sub> -urat)
	60	30	14	7	2	2		1	4B (Uricit/Whewellit 95/5)
	1012	708	140	94	—				Andere ohne Na-urat
	1283	907	172	116	5	3	0	2	
<b>Xanthin</b>	98	81	8	5	3	3			1B (Whewellit)
	105	88	8	5	3	3			1C (Uricit/Whewellit 80/20)
	106	81	10	10	3	3			2B (NH <sub>4</sub> -urat)
	99	74	10	10	1	1			2C (Whewellit/Apatit 80/20)
	59	37	11	7	2	2			3C (Uricit)
	60	30	14	7	1	1			4B (Uricit/Whewellit 95/5)
	756	516	111	72	—				Andere ohne Xanthin
	1283	907	172	116	13	13	0	0	
<b>Cystin</b>	98	81	8	5	1	1			1B (Whewellit)
	100	75	10	10	3	3			2A (Brushit)
	106	81	10	10	2	2			2B (NH <sub>4</sub> -urat)
	101	76	10	10	1	1			2D (Apatit/Struvit 50/50)
	771	504	126	76	—				Andere ohne Cystin
	1176	817	164	111	7	7	0	0	

Besonders gute – auch quantitativ – Resultate wurden in Laboratorien erzielt, in denen – wie sich aus Kommentaren zu den individuellen Analyseergebnissen entnehmen ließ – die üblichen halbquantitativen Methoden der Harnsteinanalyse durch quantitative klinisch-chemische Bestimmungsmethoden ergänzt werden.

Die Infrarotspektroskopie lieferte insgesamt bessere Ergebnisse als mit chemischen Methoden erreicht wurden. Der Anteil an Fehlanalysen ist jedoch beträchtlich; hauptsächlich waren es Apatit und Whewellit, die nicht identifiziert werden konnten (Tab. 4). Es ist zwar hervorzuheben, daß die Fehlanalysen von Whewellit besonders häufig bei der Probe 4B auftraten, die nur etwa 5% Whewellit enthielt, aber auch in der Probe 1C mit 20% Whewellit gelang es nur sechs von acht Analytikern, diesen Bestandteil nachzuweisen. Ein Teil der Fehlanalysen von Apatit und Whewellit ist wahrscheinlich auf die eingeschränkte Leistungsfähigkeit einiger Geräte zurückzuführen; eine wesentliche Voraussetzung für einwandfreie Analyseergebnisse ist, daß ein Wellenzahlbereich von 400–4000  $\text{cm}^{-1}$  zur Verfügung steht (4). Ergebnis der selteneren Falschanalysen war in erster Linie Carbonatapatit für Proben, die Apatit enthielten (Tab. 5).

Die zuverlässigsten Ergebnisse erbrachte die Röntgendiffraktion. 86% der qualitativen Analysen führten zum optimalen Analysenziel, d.h. es wurde die genaue chemische Zusammensetzung der Probenbestandteile ohne Falschanalyse bestimmt. Weiterhin hatten 53% aller mit der Röntgendiffraktion durchgeführten Analysen richtige quantitative Ergebnisse. Immerhin sind auch bei dieser aufwendigen Analysentechnik Fehlinterpretationen nicht ganz zu vermeiden. Neben fünf Fehlanalysen des geringen Whewellitanteils der Probe 4B war es vor allem Apatit, der in Einzelfällen nicht gefunden wurde. Falschanalysen ergaben sich in drei Fällen aus der Verwechslung von Carbonatapatit mit Apatit und in zwei Fällen wurde Natriumurat anstelle von Harnsäure bzw. Ammoniumurat angegeben.

Prinzipiell sind sowohl mit der Infrarotspektroskopie als auch mit der Röntgendiffraktion einwandfreie Analyseergebnisse zu erzielen (5–9). Neben einer ausreichenden technischen Ausstattung der Meßgeräte ist hierzu als weitere Voraussetzung die Verfügbarkeit von Referenzspektren erforderlich, die möglichst mit authentischem Material gerätespezifisch hergestellt oder ersatzweise der Literatur entnommen werden (4, 5). Die in den Ringversuchen beobachteten Fehl- und Falschanalysen bei Anwendung der physikalischen Methoden lassen darauf schließen, daß diese notwendigen Voraussetzungen nicht in allen Laboratorien gegeben waren.

Es war das Ziel der beschriebenen Ringversuche, erste Anhaltspunkte über den derzeitigen Stand der Harnsteinanalytik zu erhalten. Abweichend von der Praxis bei der Untersuchung von Biomineralisaten von Patienten wurde – mit Ausnahme der Proben 3A, 4B und 4C – synthetisches Material für die Ringversuchsproben verwendet. Aus der Verwendung von synthetischem Material ergab sich der Vorteil, für die Auswertung der Ergebnisse über die gesicherte Kenntnis der tatsächlichen Probenzusammensetzung verfügen zu können; weiterhin war zu erwarten, daß bei vergleichsweise einfachen analytischen Aufgabenstellungen die häufigsten Fehler besser zu erkennen sind. Andererseits war durch die Homogenisierung des Probenmaterials die Möglichkeit der Analytiker eingeschränkt, aus einer optischen Beurteilung zusätzliche Informationen zu gewinnen.

Soweit es der Modellcharakter von Ringversuchen und der Stand der Harnsteinanalytik zulassen, wird für künftige Untersuchungen dieser Art eine weitergehende Übereinstimmung der Versuchsbedingungen mit den Gegebenheiten der Praxis anzustreben sein.

### Schlußfolgerungen

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist der derzeitige Stand der Harnsteinanalytik als unbefriedigend zu bezeichnen. Dies gilt um so mehr als angenommen werden kann, daß die Teilnehmer an den Ringversuchen nicht repräsentativ sind für alle Laboratorien, die Harnsteinanalysen durchführen; es dürfte sich bei den Ringversuchsteilnehmern vielmehr um eine positive Auswahl engagierterer Analytiker handeln.

Insbesondere bei den chemischen Analysen ist die Gefahr offenbar sehr groß, daß dem Analytiker Fehlinterpretationen unterlaufen. Eine Verbesserung der derzeit üblichen Methoden erscheint deshalb dringend notwendig. Auch die grundsätzlich leistungsfähigeren physikalischen Methoden – Infrarotspektroskopie und Röntgendiffraktion – können den an sie zu stellenden Ansprüchen nur dann genügen, wenn die technische Ausstattung der Geräte den Erfordernissen der Harnsteinanalytik entspricht und Referenzdiagramme zur Verfügung stehen.

Aufgrund der Tatsache, daß in den durchgeführten Ringversuchen insgesamt nur 64% der Analysen das vereinfachte qualitative Analysenziel erreicht haben, stellt sich die Frage, ob die gegenwärtig angewendeten Therapien der Urolithiasis auf einer ausreichend gesicherten Diagnostik aufgebaut sind.



## Literatur

1. Uldall, A. (1981) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **41**, 339–345.
2. Hesse, A., Röhle, G. & Voigt, U. (1981) in: *Pathogenese und Klinik der Harnsteine VIII*, pp. 306–310 (Vahlensiek, W. & Gasser, G., eds.) Wien, Steinkopf Verlag Darmstadt.
3. Vahlensiek, W., Hesse, A. & Bach, D. (1980) *Urologe B* **20**, 273–276.
4. Hesse, A. & Bach, D. (1982) *Harnsteine – Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik*. Thieme, Stuttgart.
5. Schneider, H. J. (Herausgeber) (1974) *Technik der Harnsteinanalyse*. Thieme, Leipzig.
6. Hesse, A. & Molt, K. (1982) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **20**, 861–873.
7. Gebhardt, M. & Bastian, H. P. (1976) *Urol. Int.* **31**, 217–229.
8. Asper, R. & Schmucki, O. (1980) *Therapeutische Umschau* **37**, 342–347.
9. Rebentisch, G., Berg, W. & Schneider, H. J. (1981) *Z. Med. Labor-Diagn.* **22**, 324–332.

Dr. G. Röhle  
Institut für Klinische Biochemie  
Sigmund-Freud-Straße 25  
D-5300 Bonn 1

